

Terapia biológica para psoriasis

Lucy García Rodríguez

RESUMEN

La psoriasis es considerada una enfermedad inflamatoria crónica, que afecta al paciente tanto en forma física como psicológica, para la que la mayoría de las terapias sistémicas existentes presentan toxicidad hepática renal o hematológica, como mopsalem y luz ultravioleta, metotrexate y ciclosporina, entre otros, lo que hace difícil el tratamiento a largo plazo. Con el desarrollo en las últimas décadas de la biología molecular y ciencias afines como la inmunología se han hecho evidentes los mecanismos inmunes en la patogénesis de la enfermedad y, por lo tanto, el desarrollo de medicamentos dirigidos contra las moléculas de adhesión, activación, migración de los linfocitos T y sus productos efectoras, las citoquinas. Estos medicamentos se han elaborado con técnicas de biología molecular utilizando la clonación por medio de ADN recombinante.

Cada paso inmunológico cuenta por lo menos con un intento de terapia para frenar la cascada inmunológica o para alterarla; ejemplos los constituyen anticuerpos monoclonales contra el receptor de células T, contra interleuquina 2 o su receptor, contra las moléculas de las señales primarias y las señales accesorias como el CD2, además de bloqueo de las citoquinas efectoras como el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 8 e interferon gamma.

De éstos, la FDA ha aprobado el alefacept, anticuerpo monoclonal dirigido contra CD2; el infliximab, dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y muchos otros se encuentran en fase II o III de investigación. Aunque son medicamentos prometedores y esperanzadores, se debe estar atento a la aparición de efectos colaterales a largo plazo y conocer los ya descritos.

Palabras clave: terapia biológica, psoriasis, anticuerpos monoclonales.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad multifactorial caracterizada por presentar alteración en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, con hiperproliferación de la epidermis y acortamiento de la duración del ciclo celular del queratinocito, conjugado con reacciones biológicas inflamatorias de dermis y epidermis. Estos cambios son debidos a la respuesta inmune mediada por linfocitos T frente a un estímulo antigénico no identificado; intervienen, además, mecanismos genéticos, ambientales y neurogénicos.¹

MECANISMOS PATOGENÉTICOS

Factores genéticos en psoriasis

La psoriasis presenta una influencia genética clara: un tercio de los pacientes con psoriasis tiene historia de otro miembro de la familia con la enfermedad, y existe una concordancia del 70% en gemelos monocigotos y un 25% en gemelos dicigotos.² Se han reconocido asociaciones de HLA y psoriasis, tanto HLA clase I como clase II, incluyendo HLA-B13, B17, B39, B57, Cw6, Cw7, DR4 y DR7. De éstos el HLA-Cw6 es el que presenta una mayor asociación con el riesgo para el desarrollo de la psoriasis.³ El gen involucrado parece estar ubicado sobre un área del cromosoma 6p, denominada "S" o gen de la piel.⁴ Aplicaciones de este conocimiento en cuanto a terapia son objeto de investigación.

Los HLA clase I como B13, B57, y Cw6 y algunos clases II como HLA-DR7, DQA1-02 importantes en la psoriasis están implicados en las reacciones inmunológicas y la presencia de ellos en las células psoriáticas implica la existencia de una reacción inflamatoria de naturaleza inmunológica.

Lucy García Rodríguez. Docente Dermatología, Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle, Correspondencia: Calle 31 No. 31-63. Cons 205. Tel.: (2) 275 6132. Fax: (2) 272 8318, Palmira, Valle, Colombia. E-mail: lucyga@latinmail.com

Terapia biológica para psoriasis

Aspectos inmunológicos de la psoriasis

El conocimiento de la patogénesis de la psoriasis se ha beneficiado con el advenimiento de ciencias como la inmunología y la biología molecular, especialmente en las dos últimas décadas, lo que ha permitido el desarrollo de terapias nuevas.

El papel de las células T se ha examinado en un modelo experimental, en el cual la piel no afectada de un paciente con psoriasis fue transplantada a un ratón inmunodeficiente, al injerto se le inyectaron células mononucleares activadas del paciente y la enfermedad se reprodujo en el ratón.⁵ Esta evidencia, junto con el infiltrado inflamatorio de predominio de células T CD3+ en las lesiones psoriáticas, sugiere que la inmunidad mediada por células es crucial para la inducción de la enfermedad.⁶

El infiltrado inflamatorio en las lesiones psoriáticas está constituido por linfocitos T CD8+ en epidermis y CD4+ en dermis. La presencia de linfocitos T CD8+ Vβ dentro de la epidermis de la lesión psoriática, sugiere un estímulo de manera antígeno específico.⁷ Se han postulado diferentes antígenos como el estreptococo y el papiloma virus humano, pero estudios *in vitro* no han logrado corroborarlo.

Esta respuesta se inicia con el reconocimiento del antígeno por la célula presentadora de antígeno (CPA) que migra al ganglio linfático, y por medio de señales primarias provenientes de la CPA y el linfocito se asegura un contacto inicial adecuado y, por lo tanto, la activación del linfocito T. Estas moléculas son, entre otras: el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) I o II para CD8+ y CD4+, respectivamente, y su ligando, el receptor de las células T (TCR); el antígeno asociado con la función del leucocito 1 (LFA-1) y su ligando, la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1); estas señales son denominadas primarias. Una vez ocurrida la activación, el linfocito T pasa a la etapa de maduración y diferenciación asociada con la producción o incremento de las señales accesorias o co-estimuladoras, entre las cuales están el CD80 (B7-1), CD86 (B7-2) y su ligando el CD80 para los dos y el CTLA4 para el CD80, el LFA-3 y su ligando la molécula CD2 y el CD40 y CD40L (CD40L). La expresión del antígeno cutáneo, asociado con el linfocito (CLA) sobre el mismo, favorece la migración de los linfocitos T antígeno reactivos. Este linfocito, estimulado por el antígeno en la piel, produce sustancias efectoras denominadas citoquinas. El perfil de citoquinas dentro de una placa de psoriasis es predominantemente del subtipo Th1 como interleuquina 2 (IL-2), IL-12 e interferón gamma (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). La IL-2

actúa induciendo proliferación y diferenciación de los linfocitos T aumentando la respuesta inmune. Todo esto termina activando los queratinocitos que, activados, secretan a su vez citoquinas que tienen una variedad de efectos sobre sí mismos y otros tipos de células como los linfocitos T, células endoteliales y leucocitos. Estas citoquinas incluyen IL-1, IL-6, IL-8, IFN-α, TNF-α y factor transformante de crecimiento alfa (TGF-γ)⁸ (Figuras 1,2).

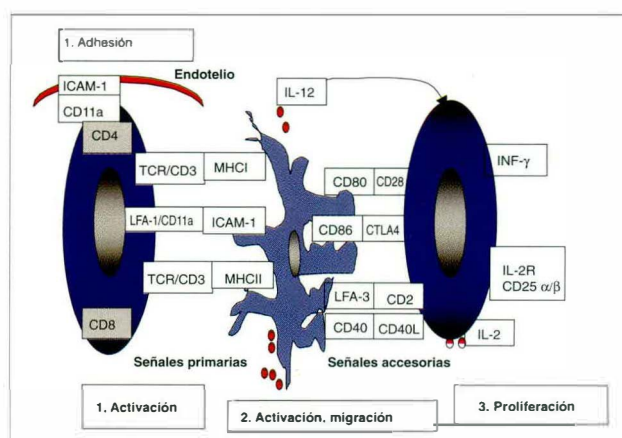


Figura 1. Mecanismos inmunopatogénicos en psoriasis. Adhesión, migración y activación del linfocito T, estimulado por la célula presentadora de antígeno. 1, 2 y 3: Estrategias terapéuticas por biología molecular. Modificado de: Singri P, et al. Arch Dermatol 2002; 138:657-663.

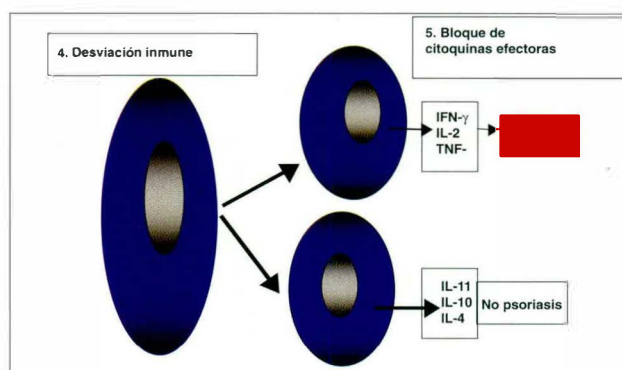


Figura 2. Patrón de citoquinas en psoriasis. Citoquinas de predominio Th1; IL-2, IFN-γ y TNF-α se asocian con lesiones clínicas de psoriasis con ausencia de citoquinas Th2; IL-10, IL-11, IL-4. 4, 5. Estrategias terapéuticas por biología molecular. Modificado de: Singri P, et al. Arch Dermatol 2002; 138:657-663.

Terapia biológica para psoriasis

La cascada psoriática de inflamación e hiperproliferación de los queratinocitos es el resultado final de una interacción compleja entre la célula T, la célula presentadora de antígeno y, por supuesto, el antígeno o superantígeno. Esto explica por qué la mayoría de las terapias útiles para la psoriasis son inmunosupresoras como los corticoesteroides, el metotrexate, la ciclosporina, los psoralenos con radiación ultravioleta A o la radiación ultravioleta B (UVB).^{9,10}

El problema que plantean estas terapias es la seguridad a largo plazo, dado que los efectos secundarios, como la toxicidad renal y la hepática, no permiten mantenerla durante mucho tiempo. Los hallazgos inmunopatogénicos han permitido la construcción de terapias altamente específicas contra blancos inmunes, lo que podría redundar en mayor seguridad y tiempo de remisión de la enfermedad.¹¹

TERAPIA BIOLÓGICA

El conocimiento de las bases moleculares de la psoriasis y de la expresión de los genes para las diferentes citoquinas y moléculas accesorias que participan en el proceso inflamatorio, nos permite intervenir mediante la tecnología del DNA recombinante para ofrecer un nuevo enfoque terapéutico dirigido a elementos que son importantes en la enfermedad, y emplear una copia del gen o genes relevantes para producir moléculas proteicas específicas que incluyen anticuerpos monoclonales, citoquinas, factores de crecimiento y proteínas de fusión, entre otros.

La terapia biológica utiliza copias de genes para producir la molécula terapéutica, pero no involucra ninguna modificación en los genes de los pacientes, lo que la diferencia de la terapia génica. La terapia biológica puede actuar imitando las acciones de las proteínas normales o interactuando con proteínas circulantes o sus receptores celulares.

Se podría decir que esta historia se inicia con la descripción del ADN por Watson y Crick en 1953. En 1972 los científicos Stanley Cohen y Herbert Boyer lograron partir un fragmento del ADN humano, insertarlo dentro del material genético bacteriano, introducirlo dentro de la *Escherichia* y hacer que esa célula produjera millones de veces la copia del gen insertado. En 1978, Boyer clona el gen de la insulina humana, a continuación lo inserta en bacterias, lo que permitió que el gen reprodujera una mayor cantidad de insulina; finalmente, en 1982, aplicando la biotecnología, se produce insulina comercialmente.¹² A partir de este hallazgo se hizo posible desarrollar agentes para tratar diversas patologías, como disolver el coágulo en pacientes con in-

farto de miocardio, hormona de crecimiento para niños con problemas de desarrollo y otros productos para tratar enfermedades como anemia, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, trastornos metabólicos, y vacunas.

Los productos obtenidos por tecnología molecular para la terapia biológica en psoriasis pueden resumirse en: proteínas humanas recombinantes, anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión.

Proteínas humanas recombinantes: son réplicas exactas de proteínas humanas normales o de fragmentos proteicos que interactúan con receptores celulares normales y, por lo tanto, realizan sus funciones fisiológicas normales.

Anticuerpos monoclonales: son proteínas que, a su vez, se unen específicamente a otras proteínas sobre la superficie celular, circulantes o en tejido, alterando la actividad de la proteína blanco y causando un efecto inhibitorio.

Anticuerpos quiméricos: son anticuerpos monoclonales obtenidos mediante la técnica del DNA recombinante con la unión artificial de DNA no homólogos que suelen proceder de organismos diferentes, regiones variables murinas, acopladas con regiones constantes humanas. Se denominan anticuerpos quiméricos en referencia al monstruo de la mitología griega *Quimera* (unión de cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de serpiente).

Anticuerpos humanizados: contienen sólo las regiones hipervariables del anticuerpo murino original, acopladas a un esqueleto de la inmunoglobulina humana. Actualmente están empezando a producirse, por técnicas de ADN recombinante, anticuerpos monoclonales completamente humanos.

Proteínas de fusión: son moléculas que combinan secciones de diferentes proteínas; ejemplos los constituyen la fusión de proteína humana con una toxina como la IL-2 con la toxina diftérica, y proteínas con receptores humanos para proteínas.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS BASADAS EN EL COMPORTAMIENTO INMUNOLÓGICO EN PSORIASIS

Por todo lo anteriormente expuesto, la psoriasis es un buen modelo para la terapia biológica. Se pueden plantear estrategias para intervenir en cada uno de los pasos inmunológicos como la activación, maduración, diferenciación, producción de citoquinas y proliferación de células T patogénicas. Los artículos de Krueger J y Singri^{10,13} proponen cada

Terapia biológica para psoriasis

uno un modelo para explicar de manera lógica el desarrollo de la terapia biológica en la psoriasis. Tratando de unir los dos modelos, se sugiere el esquema de las Figuras 1 y 2.

1. Bloqueo de la activación del linfocito T actuando sobre las señales primarias

La activación de las células T requiere interacción entre la célula presentadora de antígeno (APC) y la célula T, para lo que necesita un perfecto ensamblaje iniciando con las señales primarias. La terapia se enfoca en:

1.1 Bloqueo de la interacción de LFA-1 con ICAM -1

1.2 Bloqueo del TCR

2. Inhibición de la adhesión y migración de las células T actuando sobre las señales accesorias

Una vez activadas, las células T necesitan moléculas que les permitan adherirse para poder migrar y llegar al sitio blanco; por esto, la estrategia busca provocar:

2.1 Bloqueo de la interacción de CD80/CD86 con CD28

2.2 Bloqueo de la interacción de LFA-3 con CD2

3. Inhibición de la proliferación y reducción del número de células T patogénicas

Como antecedente de efectividad de esta estrategia terapéutica tenemos los psoralenos y la ciclosporina. Los psoralenos con luz ultravioleta inducen apoptosis de las células T epidérmicas, lo que explicaría las remisiones prolongadas por el tiempo que se toman los linfocitos T para repoblar. Esta estrategia tiene como blanco las células T CD45RO+, y se debería lograr sin alterar otros procesos patológicos como defensa contra microorganismos.

La ciclosporina bloquea la formación de un factor esencial para la transcripción del gen de IL-2 y, como consecuencia, disminuye la producción de IL-2. Esta citoquina es necesaria para la proliferación de células T activadas.

Las terapias existentes están enfocadas a:

3.1 Bloqueo de la interacción de IL-2 con IL-2R (α CD25)

3.2 Bloqueo de la interacción de LFA-3 con CD2

4. Desviación inmune

Los linfocitos T activados en psoriasis secretan un perfil de citoquinas tipo Th1 como IFN- γ , IL-2. Esta estrategia busca introducir citoquinas Th2 como IL-4, IL-10 e IL-11,

producidas por tecnología recombinante, para frenar toda la cascada de inflamación y proliferación.

5. Bloqueo de las citoquinas efectoras

Las citoquinas producidas por células T, células dendríticas, monocitos y queratinocitos locales generan una actividad inmune, provocan cambios en el queratinocito e inducen angiogénesis. Esta estrategia busca unirse a las citoquinas secretadas bloqueando su actividad.

5.1 Bloqueo de FNT- α

5.2 Bloqueo de IL-8

AGENTES TERAPÉUTICOS BIOLÓGICOS DESARROLLADOS PARA PSORIASIS DE ACUERDO CON LAS ESTRATEGIAS INMUNOLÓGICAS PROPUESTAS

1. Bloqueo de la activación y migración del linfocito T actuando sobre las señales primarias.

1.1 Efalizumab: anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD11, subunidad de LFA-1, manufacturado en Estados Unidos por laboratorios Genentech, conocido como Xanelin®, Raptiva®, anti-CD-11^a MAb, hu1124 y MHM24 humanizado.

El LFA-1 es una molécula de adhesión heterodimérica (CD11a/CD18) perteneciente a la familia de las integrinas, expresada sobre los leucocitos, requerida para la activación inicial de las células T y migración de leucocitos al sitio de la inflamación;¹⁴ se une a la ICAM-1 localizada sobre los queratinocitos, células endoteliales y CPA. El efalizumab reduce el número de células T dérmicas y epidérmicas en placas psoriáticas, y disminuye el grosor epidérmico y la producción de citoquinas de células T *in vivo*.

Estudios clínicos han mostrado eficacia con seguridad en pacientes con psoriasis tratados con efalizumab. Gottlieb et al¹⁵ administraron dosis de 0.3, 1 y 2 mg/kg / semana, subcutánea, a 39 pacientes por 7 a 12 semanas y obtuvieron una mejoría del PASI hasta del 75% por 2 meses. En otro estudio,¹⁶ en fase III, placebo controlado, con 498 pacientes con psoriasis en placas, moderada a severa, que recibieron 1 ó 2 mg/kg/semana, subcutáneo, de efalizumab o placebo, se obtuvo una mejoría del PASI de 75% en 39%, 27% y 2% de los pacientes, respectivamente, después de 12 semanas de tratamiento. Los efectos adversos reportados incluían fiebre, cefalea, escalofríos, náuseas y astenia.

Terapia biológica para psoriasis

1.2 HuM291: en psoriasis las células T que infiltran la piel expresan $V\beta 3$ y $V\beta 13.1$ como receptor de células T (TCR). Anticuerpos a varias subunidades proteicas del complejo TCR pueden ser utilizados para modulación inmune terapéutica. Recientemente se utilizó un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD3 de laboratorios Fretmont, California, denominado HuM291, que provocó depleción selectiva de células T antígeno reactivas; ha demostrado su utilidad en enfermedad injerto vs. huésped y estudios en psoriasis se encuentran en desarrollo.¹⁷

2. Inhibición de la activación, adhesión y migración de las células T actuando sobre las señales accesorias.

2.1 El CD80 (B7) se une a dos ligandos: al antígeno asociado con el linfocito T citotóxico- 4 (CTL-4) y al CD28. Si esta unión es bloqueada, interfiere con la activación y proliferación de la célula T y la producción de citoquinas. Esta coestimulación puede ser reducida o bloqueada por anticuerpos monoclonales anti CD80 y anti CD86 o por la proteína de fusión CTLA4Ig.

CTLA4Ig: anticuerpo monoclonal quimérico que combina un dominio extracelular de CTLA4 con una secuencia de la cadena pesada de IgG; se une con una alta afinidad a CD80 y CD86 (B7) sobre la CPA. En una serie de 64 pacientes que recibieron CTLA4Ig endovenoso, 46% presentaron una mejoría de 50% o más.¹⁸ Se necesitan estudios adicionales para establecer la eficacia y seguridad de esta terapia.

IDEC-114: anticuerpo monoclonal anti B7-1(CD80) primatizado, bloquea la interacción de CD80 con CD28 sin afectar CTLA. Los datos clínicos, aún muy tempranos, sugieren eficacia clínica con moderados efectos adversos: 40% de los pacientes con reducción del PASI del 50% que recibieron 2 dosis semanales.¹⁹

2.2 Probablemente donde más se han alcanzado logros terapéuticos en psoriasis es en el bloqueo de la interacción de LFA-3 con CD2.

Alefacept (Amevive®, laboratorios Biogen, USA): proteína de fusión que combina la inmunoglobulina G1 (IgG1) con el antígeno asociado con la función del linfocito - 3 (LFA-3). Es un dímero glicosilado de 115 kilodaltons (kD), consistente del primer dominio extracelular de LFA-3 humano fusionado con las secuencias CH2 y CH3 de IgG1 humana. Se conoce también como BG-9273, BG-9712, proteína de fusión LFA3TIP, LFA-3/IgG1 o proteína de fusión recombinante LFA-3/IgG.

Aprobado por la FDA en mayo de 2002 (# STN BL 125036/0) para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas, en adultos, su mecanismo de acción consiste en bloquear la interacción entre la célula presentadora de antígeno y la molécula CD2 sobre la célula T. El alefacept se une al receptor CD2 sobre los linfocitos T de memoria CD45RO+, inhibiendo la activación y proliferación de las células T, provocando una depleción dosis dependiente de células CD2+, CD4+ y CD8+ y bloqueando la subsiguiente liberación de citoquinas (Figura 3). Está indicado en psoriasis de moderada a severa; menos eficaz en artritis psoriática, está siendo investigado en esclerodermia y artritis reumatoidea. Se utiliza a dosis de 7.5 mg, dos veces por semana endovenosas, o 15 mg intramusculares una vez por semana por 12 semanas, con una vida media de 37 días y se obtienen mejorías clínicas prolongadas por 7 meses o más.²⁰

En un estudio multicéntrico, randomizado, controlado, doble ciego, 229 pacientes con psoriasis crónica recibieron alefacept (0.025, 0.075 ó 1.50 mg/kg) o placebo semanalmente por 12 semanas con seguimiento de 12 semanas adicionales. Los valores iniciales del PASI de 14 y 20 redujeron a las 2 semanas de iniciado el tratamiento, dependiendo de la dosis, en un 38%, 53% y 53% y en el grupo placebo un 21%, respectivamente. A las doce semanas después del tratamiento los pacientes que recibieron alefacept presentaron una disminución del PASI del 75%.²¹

Se han reportado como efectos colaterales: infección, escalofrío, prurito, náusea, síntomas similares a un resfriado común y disminución transitoria en el conteo de linfocitos.

3. Inhibición de la proliferación y reducción del número de células T patogénicas

3.1 Horas más tarde de ocurrido el estímulo primario sucede la proliferación de las células T bajo el control de IL-2R, lo que se correlaciona con un incremento en la síntesis de IL-2 y de la subunidad α (CD25) del receptor de IL-2 que confiere una LTA afinidad para la unión con IL-2.

Daclizumab (Zenapax®, Hoffman- La Roche): Anticuerpo monoclonal humanizado que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del rechazo agudo del trasplante renal. El daclizumab se une a la subunidad CD25 del receptor para IL-2 sobre las células T, bloqueando la proliferación de estas últimas. Un estudio con 19 pacientes que recibieron daclizumab a 2 mg/kg dosis inicial, seguido por 1 mg/kg a la semana 2, 4, 8 y 12, mostró una reducción del PASI de 30% y una disminución de 44.8%

Terapia biológica para psoriasis

en la expresión de IL-2 con una mejoría sostenida hasta por 4 semanas.²²

Basiliximab (Simulect®, Novartis): Anticuerpo monoclonal quimérico que se une selectivamente a la cadena alfa de IL-2R, denominado CD25, bloqueando así la activación de los linfocitos T inducida por IL-2. Utilizado para prevenir el rechazo a trasplante, en psoriasis severa ha resultado efectivo en pacientes que recibieron 20 y 40 mg endovenosos semanales, con mejoría del PASI del 83.5% y disminución del conteo de células T CD25+ durante el tratamiento, con una mejoría sostenida por 4 meses.²³

3.2 Bloqueo de la interacción de LFA-3 con CD2

Alefacept. Molécula discutida ampliamente como la estrategia en la inhibición de la activación de la célula T. El alefacept ejerce dos acciones en el tratamiento para psoriasis: inhibe la activación y promueve la muerte de la célula T por la formación de un puente dado por la unión de la porción IgG1 del alefacept al receptor Fc sobre las células asesinas naturales y el LFA-3 con el linfocito T.²⁰ (Figura 3).

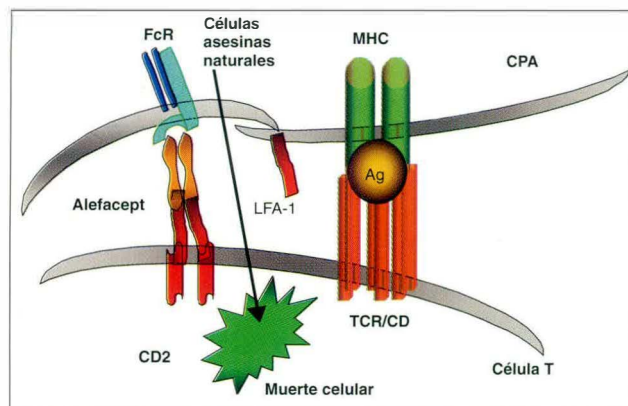


Figura 3. Mecanismo de acción de Alefacept: inhibe la activación de células T por unión a CD2, e induce la muerte de las células T de memoria por su acción sobre las células asesinas naturales. Modificado de: Millard TP, Birch KE, Young ER, et al. *N Engl J Med* 2001; 345:1853-1855.

Centocor es una subsidiaria de Johnson & Johnson. Centocor tiene los derechos de distribución para REMICADE® en los Estados Unidos. La corporación Schering-Plough tiene los derechos de distribución de REMICADE® en todos los otros países, excepto en Japón.

4. Desviación inmune

Las placas de psoriasis se caracterizan por la presencia de múltiples citoquinas producidas por células T. Esas citoquinas son predominantemente del subtipo Th1 y la resolución de la psoriasis parece estar asociada con el restablecimiento del equilibrio entre citoquinas Th1 y Th2.

IL-10 humana recombinante (Tenovil®, Schering, Berlin, Alemania): Citoquina recombinante, en fase temprana; de 10 pacientes que recibieron Tenovil® 3 v/semana en inyecciones subcutáneas, a dosis de 8 µg/kg diarios ó 20 µg/kg semanales, 9 respondieron favorablemente al tratamiento con disminución del PASI hasta en un 55%, y en 3 pacientes del 90%;²⁴ además, se observa una reducción en la concentración de B7-2 (CD86) sobre células dendríticas, con una disminución del 50% en su capacidad de estimular la célula T.^{25,26}

Oprelvekin (rhIL-11): Citoquina recombinante humana IL-11 aprobada por la FDA para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por quimioterapia. En 7 de 12 pacientes con psoriasis severa se obtuvo mejoría de la enfermedad, disminución de la proliferación de queratinocitos, normalización de ICAM-1, y disminución de la inflamación y de la expresión de mRNA de IL-12, IFN-γ e IL-8.²⁷

5. Bloqueo de las citoquinas efectoras

El factor de necrosis tumoral es una citoquina pro-inflamatoria, pleiotrópica, liberada por monocitos y mastocitos, que actúa sobre la proliferación, inflamación y apoptosis celular. El TNF traduce sus acciones celulares a través de dos receptores: el tipo I expresado en todas las células y el tipo II expresado solamente sobre células inmunes y células endoteliales. En psoriasis existe un incremento de TNF-α, sus receptores solubles (p55 y p75),²⁸ y otras citoquinas proinflamatorias tales como IL-1β e IL-8, especialmente en artritis psoriática.²⁹ (Figura 4).

5.1 Infliximab (Remicade®): Desarrollado por Johnson & Johnson, Centocor,ⁱ es un anticuerpo IgA monoclonal quimérico humanizado (humano/murino) considerado una de las "estrellas" de los anticuerpos monoclonales. Se une de forma selectiva al TNF-α inhibiendo sus efectos biológicos. Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y artritis reumatoidea desde noviembre de 1999, asociado con metotrexate. El bloqueo del TNF-α provoca, además de una reducción sustancial de los niveles de la citoquina, marcada disminución de la infiltración por células inflamatorias y de la proteína C reactiva (PCR),

Terapia biológica para psoriasis

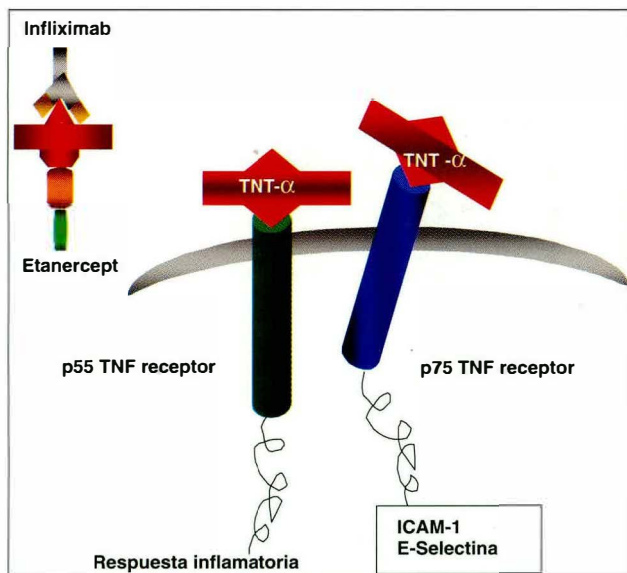


Figura 4. Bloqueadores de TNF- α . Modificado de: Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. *Lancet* 2000; 356:385-390.

sin afectar de manera significativa el recuento de leucocitos periféricos ni la capacidad funcional de los monocitos. En ensayos clínicos en psoriasis en fase II, el 77% de los pacientes (17/22) tratados con 1 a 3 dosis de infliximab de 5 y 10 mg/kg en infusión endovenosa por 2 horas semanales alcanzaron una mejoría del 75% en el PASI, después de 6 semanas de terapia;³⁰ estudios en artritis psoriática muestran disminución de dolor e inflamación articular con remisiones prolongadas. Se ha utilizado en forma concomitante con metotrexate con resultados excelentes.³¹ Aunque el infliximab ha sido bien tolerado, es un medicamento relativamente nuevo y se debe estar alerta a posibles reacciones indeseables. Como efectos colaterales se han reportado: infecciones del tracto respiratorio superior, dolor abdominal, tos, escalofríos, fatiga, cefalea, náuseas y vómito, además de efectos potenciales como la enfermedad del suero, infecciones oportunistas, e incluso linfomas.

Etanercept (Enbrel®, Amgen/Wyeth): Es un receptor soluble recombinante humano para TNF- α efectivo en el tratamiento de la psoriasis, aprobado por la FDA para artritis psoriática. Los estudios para psoriasis en placas se encuentran en fase III. Mease PJ y colaboradores³² obtuvieron una mejoría en el 26% (5/19) de los pacientes con una reducción del PASI del 75%. Además, en un ensayo clínico controlado en 112 pacientes se determinó que la dosis recomendada para artritis psoriática es 25 mg, 2 veces por semana en inyecciones subcutáneas separadas 72 y 96 horas. Como efectos adversos se incluyen positividad de anticuerpos, adinamia e infecciones del tracto respiratorio superior.

5.2 Bloqueo de IL-8. La IL-8 es una quemoquina secretada por queratinocitos y células inmunes en placas psoriáticas, importante para la atracción de linfocitos y neutrófilos a la piel y en la respuesta vascular en psoriasis.

ABX-IL-8 (Abgenix, Inc, Fretmont, California): Anticuerpo humano anti IL-8, se une a IL-8 libre, disminuye la atracción de linfocitos y neutrófilos, se da a dosis de 3 mg/kg/semana, con mejorías de PASI hasta en un 75% en un pequeño estudio. Produce astenia y fiebre.³³

5.3 Bloqueo de INF- γ : El INF- γ es importante como mediador de la inflamación patológica e hiperproliferación de los queratinocitos en psoriasis.

SMART anti INF- γ (HuZAF, Protein Design Labs): Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, contra INF- γ . Los estudios se encuentran en fase temprana.¹⁰

CONCLUSIÓN

Los avances en biología molecular, genética e inmunología han originado un conocimiento mayor de diversas enfermedades, especialmente aquellas con componente inflamatorio, y han dado lugar al desarrollo de la denominada terapia biológica que se ha constituido en una de las áreas experimentales de desarrollo y expansión más rápidos.

El futuro de la terapéutica en psoriasis se beneficia del conocimiento cada vez más preciso y minucioso de la biología de la enfermedad, lo que permite tener blancos exactos para el desarrollo de medicamentos elaborados por técnicas biológicas como la tecnología del DNA recombinante. Numerosas moléculas han sido manejadas por esta modalidad; algunas de las utilizadas en psoriasis se ilustran en la Figura 5. Constantemente se están desarrollando nuevos intentos terapéuticos con la esperanza de conseguir un excelente medicamento con efectos colaterales mínimos.

Terapia biológica para psoriasis

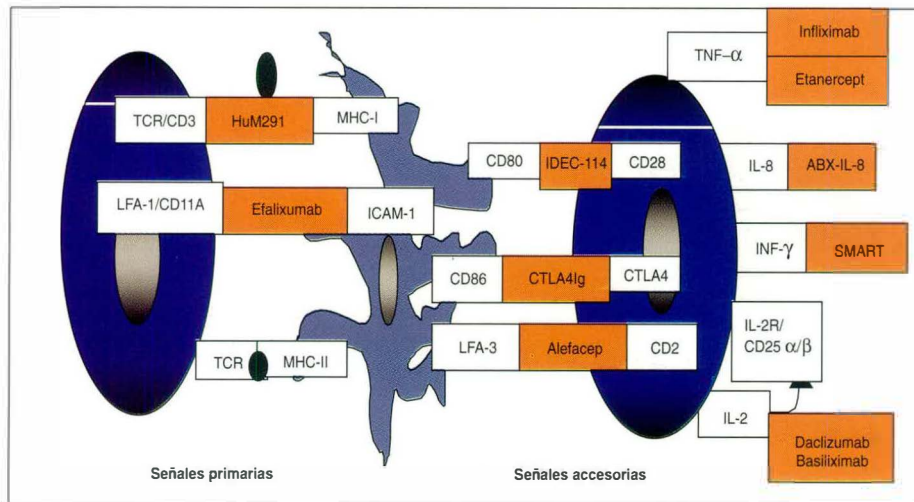


Figura 5. Sitios de acción de las diferentes terapias biológicas.

SUMMARY

Psoriasis is a chronic inflammatory disease that affects the patient both physically and psychologically. Its treatment includes medications with hepatic, renal or hematology toxicity, such as photochemotherapy with psoralens and ultraviolet A (PUVA), retinoids, methotrexate and cyclosporine. With the development of the molecular biology techniques and immunology, it has become evident that immune mechanisms play a key role in the pathogenesis of the disease. This has led to the development of medications directed against adhesion, activation and migration factors affecting T lymphocytes and their end products, cytokines and other mediators in the immunologic cascade. These medications have been elaborated with molecular biology techniques including recombinant DNA technology.

Each step in the immunologic activation cascade has been targeted for the production of medications; examples being, monoclonal antibodies against T cells receptors, interleukin 2 or its receptor, and molecules in the primary and accessory signaling pathways such as the CD2, and blockade of cytokines such as tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin 8 and gamma interferon.

The FDA has approved so far the following monoclonal antibodies: alefacep, directed against CD2, infliximab, directed against the TNF-alpha. Many others are in phase II or III trials, and even though they appear to be promising medications, close attention needs to be directed to their safety and development of long-term side effects.

Key words: biological therapy, psoriasis, monoclonal antibodies.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirby B, Griffiths CE. Psoriasis: the future Br J Dermatol 2001; 144:37-43.
2. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. Arch Dermatol 1974; 109:207-211.
3. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. Br J Dermatol 1999; 140:1-7.
4. Jenisch S, Koch S, Henseler T, et al. Corneodesmosin gen polymorphysm demonstrates strong linkage disequilibrium with HLA and association with psoriasis vulgaris. Tissue Antigens 1999; 54:439-449.
5. Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. J Clin Invest 1996; 98:1878-1887.
6. Nickoloff BJ, Wrone-Smith T. Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. Am J Pathol 1999; 155:145-158.
7. Ortonne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. Br J Dermatol 1996; 135:1.
8. Karasek MA. Progress in our understanding of the biology of psoriasis. Cutis 1999; 64:319-322.
9. Granstein RD. New treatments for psoriasis. N Engl J Med 2001; 345:284-287 (Editorial).
10. Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. N Engl J Med 1995; 332:581-588.
11. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2002; 46:1-23.
12. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. Lancet 2000; 355: 735-740.
13. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis. The new therapeutic frontier. Arch Dermatol 2002; 138:657-663.
14. Papp K, Bissonnette R, Krueger JG, et al : The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11 a monoclonal antibody. J Am Acad Dermatol 2001; 45:665-674.
15. Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K, et al. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. Arch Dermatol 2002; 138:591-600.
16. Guttman Ch. Psoriasis agents show promise: efalizumab results hopeful. Dermatology Times, Cleveland 2001; 8:1-18.
17. Carpenter PA, Appelbaum F, Deeg MJ, et al. A humanized non-FCR-binding anti-CD3 versus host-disease. Blood (en prensa).
18. Abrams JR, Lebwohl MG, Guzzo CA, et al. CTLA4Ig mediated blockade of T-cell coestimulation in patients with psoriasis vulgaris. J Clin Invest 1999; 103:1243-1252.
19. Gottlieb A, Abdulghani A, Totoritis M, et al. Results of a single-dose, dose-escalating trial of an antiB7.1 monoclonal antibody (IDEC-114) in patients with psoriasis. J Invest Dermatol 2000; 114:840. Abstract 546.
20. Millard TP, Birch KE, Young ER, et al. Treatment of plaque psoriasis. N Engl J Med 2001; 345:1853-1855.
21. Ellis CN, Krueger JG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. N Engl J Med 2001; 345:248-255.
22. Krueger JG, Walters IB, Miyazawa M, et al. Successful in vivo blockade of CD25 (high-affinity interleukin 2 receptor) on T cells by administration of humanized anti-Tac antibody to patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 2000; 43:448-458.
23. Mrowietz U, Zhu K, Christophers E. Treatment of severe psoriasis with anti-CD25 monoclonal antibodies. Arch Dermatol 2000; 136:675-676.
24. Asadullah K, Docke WD, Ebeling M, et al. Interleukin-10 treatment of psoriasis: clinical results of a phase 2 trial. Arch Dermatol 1999; 135:187-192.
25. Reich K, Blaschke V, Maurer C, et al. Response of psoriasis to interleukin-10 is associated with suppression of cutaneous type 1 inflammation, downregulation of the epidermal interleukin-8/CXCR2 pathway and normalization of keratinocyte maturation. J Invest Dermatol 2001; 116:319-329.
26. Mitra RS, Judge TA, Nestle FO, et al. Psoriatic skin-derived dendritic cell function is inhibited by exogenous IL-10: differential modulation of B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) expression. J Immunol 1995; 154:2668-2677.
27. Trepicchio WL, Ozawa M, Walters IB, et al. Interleukin-11 therapy selectively downregulates type I cytokine proinflammatory pathways in psoriasis lesions. J Clin Invest 1999; 104:157-1537.

28. Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, *et al.* Elevated tumor necrosis factor - alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriasis skin lesions. Clin Exp Immunol 1994; 96:146-151.
29. Wollina U, Konrad H. Treatment of recalcitrant psoriatic arthritis with anti-tumor necrosis factor- α antibody. JEADV 2002; 16:127-129.
30. Chaudari U, Romano P, Mulcahy LD, *et al.* Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. Lancet 2001; 357:1842-1847.
31. Kirby B, Marsland AM, Carmichael AJ, *et al.* Successful treatment of severe recalcitrant psoriasis with combination of infliximab and methotrexate. Clin Exp Dermatol 2001; 27-29.
32. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, *et al.* Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. Lancet 2000; 356:385-390.
33. Lohner ME, Krueger JG, Gottlieb A, *et al.* Clinical trials of a fully human anti-IL8 antibody for the treatment of psoriasis. Br J Dermatol 1999; 141:989 (Abstracto 76).